



図1 世界のHCV感染数とゲノタイプ

本稿では、genotype 1, 2 以外のHCV genotypeの特徴と、選択されるDAAの種類とその効果について概説する。

## Genotypeの判定

DAA治療薬を選択する上で、pangenotype DAAを除き、genotypeの違いにより治療反応性が異なることから、治療前にgenotypeを決定することが不可欠である<sup>7)</sup>。HCVの遺伝型の分類にあたり、genotype検査には保険適用がなく、実臨床ではserotype検査が用いられている。

Genotype 3～6の場合、serotype検査では「判定保留」あるいは「判定不能」と報告される。しかしgenotype 1型、2型で「判定保留」「判定不能」と報告される場合や、一部のgenotype 3でserotype 1, 2と判定される場合があ

る<sup>8,9)</sup>。C型肝炎治療ガイドラインでは、serotype検査において「判定保留」ないし「判定不能」という結果が得られた場合には、極力genotype検査により決定することを推奨している<sup>7)</sup>。

## Genotype 3

Genotype 3は主に南アジアやヨーロッパに分布する遺伝子型で、高率に脂肪肝を伴い、線維化の進展も早く、また肝細胞癌のリスクも高い<sup>2)</sup>。日本ではgenotype 3の患者は少数であるが、血液製剤によるHCV感染者では15%程度にみられる<sup>7)</sup>。国内におけるIFN base治療の少数例の報告では、IFN単独治療の効果は低いが、リバビリン併用治療では比較的良好とある<sup>10)</sup>。DAAに関して

表1 C型肝炎・代償性肝硬変（セロタイプ判定保留・判定不能例）\*

ゲノタイプ	初回治療	Peg-IFN+RBV治療不成功例
1型・2型	(1型・2型フローチャートに従う)	
3～6型	1. GLE/PIB (12週) 2. SOF+RBV (24週)	1. GLE/PIB (12週) 2. SOF+RBV (24週)

\*極力HCVゲノタイプ検査を行ってゲノタイプを決定すること。(文献7より転載)

は、2017年3月に承認されたソホスブビル+リバビリン24週併用治療は、HIV共感染C型肝炎・代償性肝硬変患者4例を対象に試験が行われ、4例中3例がSVR12を達成した<sup>11)</sup>。海外で行われた試験では、全体で84～85%のSVRだった。ただし、慢性肝炎患者では86.5～90.5%のSVRだったのに対し、代償性肝硬変患者では68.3～78.6%と、代償性肝硬変患者で治療成績が低下している<sup>12,13)</sup>。同年9月にgenotype 1～6すべてに有効性が認められるpangenotypeとして承認されたグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠は、国内試験でDAA未治療の慢性肝炎10例、代償性肝硬変2例に対し12週投与が行われ、SVR12率はそれぞれ80% (8/10), 100% (2/2)であった<sup>14,15)</sup>。この結果をふまえて投与期間が短く、有効性も高いことより、genotype 3に対してはグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠の12週投与が第1選択となっている<sup>7)</sup> (表1)。

海外のソフォスビル/ベルパタスビルの臨床試験で

は、既治療例の12週治療で慢性肝炎91%、代償性肝硬変89%であるが、アメリカ肝臓学会 (AASLD) のガイドラインではベースラインNS5A Y93H RASがない場合のみ推奨され、Y93H RASの患者は、グレカプレビル/ピブレンタスビルなどでの治療が必要としている<sup>16,17)</sup>。2019年1月、日本でも前治療歴を有する慢性肝炎・代償性肝硬変に対しソフォスビル/ベルパタスビル+リバビリン24週併用治療が、非代償性肝硬変に対しソフォスビル/ベルパタスビル12週治療が承認された<sup>18)</sup>。しかし国内の臨床試験において、前治療失敗例はgenotype 1, 2のみの組み入れで、非代償性肝硬変ではSVR12率0% (0/2) と非常に少数でかつ効果が未確定な成績である。したがって適応判断は、肝病変の進展度や発癌リスク、副反応を十分に考慮し決定すべきである。

Genotype 3はサブタイプによるNS5A領域の配列の違いにより、NS5A阻害剤の感受性に差があることが知られている<sup>19,20)</sup>。Genotype 3aと3bでは、NS5A阻害剤活性領域において重要な30番と31番のアミノ酸が異なっており、レプリコンをもちいた*in vitro*の結果では、Genotype 3aのwild typeであるA30, L31に比し、Genotype 3bのwild typeであるK30, M31はピブレンタスビルを含むNS5A阻害剤の感受性が大きく低下していた<sup>20)</sup> (表2)。*In vitro*ではY93変異の併存ではさらに

表2 Genotype 3bにおけるNS5A キメラレプリコンに対するNS5A阻害剤の*in vitro*での活性

HCV replicon	Amino acid at positions of interest in NS5A	Mean EC <sub>50</sub> ± SD (pM) <sup>e</sup>		
		Pibrentasvir	Daclatasvir	Velpatasvir
<b>GT3a</b>				
Wild type	S24, M28, A30, L31, P32, P58, E92, Y93	0.65 ± 0.16	23.3 ± 7.9	4.4 ± 0.89
Wild type(JFH1)		0.39 ± 0.08	61.4 ± 22.5	1.84 ± 0.31
<b>GT3b</b>				
Wild-type	S24, M28, K30, M31, P32, P58, E92, Y93	15.6 ± 1.5	1,267,333 ± 74,097	200,567 ± 41,464
K30A	S24, M28, A30, M31, P32, P58, E92, Y93	0.62 ± 0.04	35,263 ± 12,276	195 ± 43
M31L	S24, M28, K30, L31, P32, P58, E92, Y93	2.5 ± 0.5	579,300 ± 127,525	10,188 ± 1,513
K30A + M31L	S24, M28, A30, L31, P32, P58, E92, Y93	0.91 ± 0.12	169 ± 19.3	4.97 ± 1.37
M31V	S24, M28, K30, V31, P32, P58, E92, Y93	365 ± 47	1,690,667 ± 268,658	346,867 ± 119,158
Y93H	S24, M28, K30, M31, P32, P58, E92, H93	98,843 ± 35,901	2,795,333 ± 677,856	1,607,000 ± 659,190

\* EC<sub>50</sub>, half-maximal effective concentration; SD, standard deviation. (文献20より引用)